

**A PANKREÁSZ RÁK KOMPLEX KLINIKAI VIZSGÁLATA.
A REGISZTEREK SZEREPE DAGANATOS BETEGEK ADATAINAK
ÉRTÉKELÉSÉBEN**

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI



DR. LAKATOS GÁBOR

Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet

Onkológia

Budapest

Témavezetők: Prof. Dr. Hegyi Péter, Dr. Vincze Áron

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Doktori Iskola

2017, Szeged

BEVEZETÉS

A hasnyálmirigy rák a legagresszívabb daganattípusok egyike, amely világszerte jelentős egészségügyi problémát jelent. A betegség gyakorisága folyamatosan nő, 2012-ben 103 773 új esetet diagnosztizáltak Európában, ugyanakkor a daganat okozta halálesetek száma 104 463 volt. Egyes számítások szerint a pankreász rák (PR) mortalitása a közeljövőben megközelíti a női emlőrák okozta halálozást. Az epidemiológiai adatok a PR magasabb incidenciáját mutatják Kelet-Közép-Európában a nyugati világgal összevetve; 2012-ben a legmagasabb incidenciát Csehországban jelentették, amelyet Szlovákia, Örményország és Magyarország követett a sorban. Magyarországon 2010-ben 2373 új esetet regisztráltak és 1837-en haltak meg PR-kal összefüggésben.

A PR többnyire idősebb életkorban jelentkezik, a betegek kevesebb, mint 10%-a fiatalabb 50 évnél. A betegség gyakoribb férfiakban, emellett nem-, és rasszbeli különbségek mutatkoznak az incidenciában és a mortalitásban egyaránt.

A hasnyálmirigy prognózisa kedvezőtlen. A betegség 5 éves túlélési aránya mintegy 6%, ugyanakkor a túlélés jelentősen különbözhet az egyes országokban. Az átlagos túlélési idő sikeres műtét ellenére is mindössze 11,2-25,5 hónap. Az előrehaladott betegségben szenvedők prognózisa ennél rosszabb; a túlélési idő helyileg előrehaladott PR esetén 8,6-13,0 hónap, míg áttétes esetben csupán 5,7-11,1 hónap.

A PR kialakulásának oka nem ismert. A betegség családi halmozódása az esetek 5-10%-ában mutatható ki, ennek molekuláris genetikai háttere jelenleg nem tisztázott. Jelen tudásunk szerint a hasnyálmirigy rák patogenezisében az alábbi gének eltérései játszanak jelentős szerepet: BRCA2, PALB2, CDKN2a, KRAS, P53, STAT3, SMAD4 és ARF/INK4. Bizonyos hereditér szindrómák fennállása esetén a PR kialakulásának kockázata megnő.

A hasnyálmirigy daganat gyakorisága jelentősen különbözik a világ eltérő részein, ami a szerzett kockázati tényezők meghatározó szerepére utal. A legerősebb összefüggés a dohányzás és a PR kialakulásának fokozott kockázata között áll fenn, ugyanakkor a táplálkozás szerepe vitatott. A krónikus pankreatitisz, az alkoholfogyasztás, a túlsúly és a diabetes mellitus lehetséges módon szintén fokozzák a PR esélyét, azonban a fentiekkel kapcsolatban rendelkezésre álló

bizonyítékok ellentmondásosak mind a gyakoriságban, mind a mortalitásban játszott szerepüket illetően.

A PR klinikai tünetei nem specifikusak és gyakran már előrehaladott stádiumban jelennek meg. A tumormarkerek közül a CA 19-9 szerepe igazolt a betegség korai felismerésében, az alkalmazott onkoterápia hatásosságának, illetve a betegség progressziójának megítélésében, szűrésre ugyanakkor nem alkalmas a vizsgálat. Az emésztőszervi tünetekkel jelentkező betegek esetén elsőként általában hasi ultrahang vizsgálat történik, a PR képpalkotókkal történő diagnosztikájában a hasi CT vizsgálat tekinthető "gold standardnak". A 90'-es évek óta az endoszkópos ultrahang (EUS) szerepe egyre fontosabbá válik a betegség diagnózisában és a stádium felmérésében egyaránt.

Az onkológiai kezelés megkezdése előtt a PR szövettani igazolása szükséges, amely általában perkután vagy EUS során végzett vékonytű mintavétellel történik. Jó általános állapotú, reszekábilis betegségben szenvedő betegek esetén azonban nem feltétlenül szükséges a patológiai verifikáció a műtéti beavatkozást megelőzően. Stádium besorolásra az American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) TNM klasszifikációja javasolt.

A teljes gyógyulás esélyét továbbra is a sebészi eltávolítás adhatja, ugyanakkor a diagnózis időpontjában az esetek kevesebb, mint 20%-a alkalmas primer reszekcióra. A hasnyálmirigy fejben elhelyezkedő daganatok esetén a sebészi megoldás pancreatoduodenectomiát jelent, a test és farok daganatai esetén szubtotális disztális pancreatectomia végzendő splenectomiával. Vitatott kérdés, hogy a sebészi reszekció radikalitásának növelése javítja-e a betegség kimenetelét. Mai tudásunk alapján a vénák (vena portae, vena mesenterica superior) reszekciója megfelelő feltételek teljesülése esetén javasolható a tumormentes sebészi szél elérésének érdekében, ugyanakkor az artériák reszekciója növeli a mortalitást és morbiditást, rutinszerű alkalmazása jelenleg nem támogatható. Alapvető megfontolás, hogy pancreas tumor miatt reszekciós műtét elvégzése kizárólag nagy tapasztalatú centrumban javasolt.

A műtét célja a tumormentes sebészi szél elérése. Borderline reszekábilis esetben - az R1 reszekció nagyobb esélye miatt - neoadjuváns kezelés javasolható a műtétet megelőzően. A neoadjuváns kezelés optimális módja nem ismert, a betegek

lehetőség szerinti klinikai vizsgálatba történő bevonása javasolt. A klinikai gyakorlatban a kezdeti kemoterápiát követő radiokemoterápia jelentheti a leghatékonyabb stratégiát.

A PR sebési eltávolítását követően gemcitabin-tartalmú kemoterápia javasolt a kiújulás esélyének csökkentésére, illetve a túlélési idő javítására. A legújabb eredmények alapján a gemcitabin és capecitabin kombináció a leghatékonyabb. Adjuváns sugárkezelés, vagy radiokemoterápia alkalmazása jelenleg nem ajánlott.

Helyileg előrehaladott betegség, vagy távoli áttétek fennállása esetén palliatív kemoterápia alkalmazható. Az elmúlt években új protokollok váltak hozzáférhetővé a fenti indikációban. A FOLFIRINOX kemoterápia hatékonyabbnak bizonyult a gemcitabin kezelésnél jó általános állapotú, fiatalabb betegek esetében, ezen kívül a nab-paclitaxel és gemcitabin kombinált kezelést törzskönyvezték áttétes PR első vonalú kezelésére. Második vonalban a nanoliposzomális irinotecan hatékonysága igazolódott 5-fluorouracillal és leucovorinnel együtt adva. Az újabb készítmények Magyarországon egyelőre nem hozzáférhetők.

Az elmúlt években a rák regiszterek szerepe egyértelműen felértékelődött. Az ilyen módon gyűjtött adatok hasznos forrását képezhetik epidemiológiai, a daganatos betegségek megelőzését, felismerését, hatékonyabb kezelését célzó kutatásoknak. A regiszterek ugyanakkor rendkívül hasznos adatokat szolgáltathatnak az egészségügyi ellátás döntéshozói számára is. Az elmúlt 15 évben az onkoterápia költségei ugyanis megsokszorozódtak, a legtöbb országban az újabb kezelések finanszírozásának jelentős korlátai vannak. A regiszterek által szolgáltatott, való életből származó eredmények segíthetik a klinikai gyakorlatban is előnyös kezelések elkülönítését azoktól, amelyek statisztikai előnye a mindennapi alkalmazás során nem érvényesül.

Kelet-Közép-Európában kevés adattal rendelkezünk a PR epidemiológiájáról, felismeréséről és kezeléséről. Az onkoepidemiológiai adatok azt mutatják, hogy a betegség kimenetele kedvezőtlenebb ebben a régióban a nyugati világgal összevetve. Az eredmények javításához elengedhetetlen meghatározni, hogy mely tényezők játszanak szerepet a rosszabb túlélési mutatókban.

A fenti szempontok figyelembe vételével a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (Hungarian Pancreatic Study Group - HPSG) 2012-ben hozta létre a

Pankreász Regisztert, ezen belül a hasnyálmirigy daganatos betegségeit összefogó Pankreász Rák Regiszter. A regiszter eredeti célja hasnyálmirigy daganatban szenvedő magyar betegek adatainak gyűjtése és elemzése volt. Később az adatgyűjtést kiterjesztettük más Kelet-Közép-Európai országokra is.

CÉLKITŰZÉS

1. Hasnyálmirigy daganatra vonatkozó multicentrikus adatgyűjtés és elemzés

A hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos megbetegedéseivel kapcsolatos adatok prospektív gyűjtése és elemzése magyarországi betegcsoportban. Az adatgyűjtés kiterjedt a betegek demográfiai mutatóira, a betegség legfontosabb kockázati tényezőire, tüneteire, a diagnózis módjára, a stádium meghatározására, az alkalmazott kezelésre és a túlélési eredményekre. Összefüggést kerestünk a vizsgált tényezők és a túléléssel való összefüggésük között.

2. A FOLFIRINOX kezelés értékének felmérése LAPC esetén

A FOLFIRINOX kezelés hatékonyságának és biztonságosságának felmérése helyileg előrehaladott stádiumú hasnyálmirigy rák esetén. Másodlagos célkitűzés volt annak felmérése, hogy a FOLFIRINOX kezelés milyen arányban alkalmas a kezdetben nem reszekábilis betegség műthetővé tételére.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

1. Hasnyálmirigy daganatra vonatkozó multicentrikus adatgyűjtés és elemzés

Egységes kérdőívek és klinikai adatlapok segítségével prospektíven gyűjtöttük hasnyálmirigy daganattal diagnosztizált betegek adatait 2012 szeptembere és 2014 márciusa között. A betegeket 14 magyarországi centrumból vontuk be, ezek endoszkópos központok, gasztroenterológiai-, sebészeti- és onkológiai osztályok voltak.

Az adatgyűjtés kiterjedt a betegek demográfiai mutatóira, a betegség legfontosabb kockázati tényezőire, tüneteire, a diagnózis módjára, a stádium meghatározására, az alkalmazott kezelésre és a túlélési eredményekre. Az adatok a Pankreász Regiszter web-alapú felületén kerültek rögzítésre.

A demográfiai adatok a betegek korát és nemét foglalták magukba. A lehetséges kockázati tényezők közül információt rögzítettünk az alkoholfogyasztási és dohányzási szokásokról, a tápláltsági állapotról (body mass index - BMI), a kórtörténetben szereplő akut vagy krónikus pancreatitistről, diabetes mellitusról és a betegség familiáris előfordulásáról. Az adatgyűjtés kiterjedt a betegség diagnosziskor fennálló tünetekre, mint láz, hasi fájdalom, hasmenés, sárgaság, fogyás stb.

A daganattal összefüggő adatok közül a diagnózis időpontját, annak módját, a primer tumor elhelyezkedését, a betegség kiterjedtségét, a szövettani altípust és a diagnosziskor mért CA 19-9 értéket rögzítettük.

Információt gyűjtöttünk az alkalmazott endoszkópos, sebészeti, onkológiai és szupportív kezeléstről. Az endoszkópos terápia részeként meghatároztuk az epeúti elzáródás megszüntetésére beültetett műanyag- és fémsztentek arányát, az alkalmazott duodenális sztentek számát. A reszekábilis betegcsoportban adatokat gyűjtöttünk a sebészi reszekcióról, az R0, R1 és R2 reszekciók arányáról. Nem reszekábilis betegség esetén a palliatív biliáris és enterális bypass-műtétek adatait rögzítettük. Az onkológiai kezeléssel (sugárkezelés és kemoterápia) kapcsolatban az alkalmazott terápia célját, típusát és eredményességét. A szupportív ellátásra vonatkozó adatok a pankreász enzimpótlást, a fájdalomcsillapítás módját és a diabetes mellitus kezelését foglalták magukba.

A túlélésre vonatkozó adatokat a Központi Statisztikai Hivaltól szereztek be. A túlélési idő a diagnózis időpontjától a halálig eltelt időt jelentette.

Minden adat rögzítése a betegek tájékozott beleegyezésével történt. A kutatást az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta, az etikai engedély száma: 22254-1/2012/EKU (391/PI/2012).

Statisztikai analízis

A statisztikai analízist one-way ANOVA és student t-test segítségével végeztük. A túlélési elemzéshez Kaplan-Meier görbét és LogRank tesztet alkalmaztunk. Multivariációs Cox-regressziós analízist használtunk a túlélés független prediktorainak meghatározásához. A Cox regressziós elemzés a $p < 0,2$ értékű változókat, továbbá a nemet és a primer tumor lokalizációját foglalta magába.

Az eredményeket átlag \pm standard deviáció formájában adtuk meg. A $P < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

2. A FOLFIRINOX kezelés értékének felmérése LAPC esetén

Helyileg előrehaladott stádiumú hasnyálmirigy rákos betegeket vontunk be a vizsgálatba 2014 januárja és 2016 novembere között. Az adatokat prospektíven gyűjtöttük, a betegek onkológiai kezelése az Egyesített Szent István és Szent László Kórház – Rendelőintézet onkológiai osztályán történt. A PR-t minden betegnél szövettanilag igazoltuk. Az irreszekabilitást az exploratív laparotomia eredménye, vagy az NCCN útmutató reszekabilitásra vonatkozó radiológiai kritériumai alapján határoztuk meg. Kizárólag helyileg előrehaladott stádiumú betegeket vontunk be a vizsgálatba, a borderline eseteket kizártuk.

A beválasztási kritériumok részét képezte a betegek jó általános állapota (ECOG 0/1) és a megfelelő laboratóriumi paraméterek (vérkép, máj- és vesefunkció) fennállása.

A toxicitás csökkentése érdekében módosított FOLFIRINOX protokollt alkalmaztunk: nem adagoltunk bolus 5-Fluorouracilt, továbbá az oxaliplatin és irinotecan dózisát 20%-kal csökkentettük. Az alábbi kezelést alkalmaztuk: 70 mg/m² oxaliplatin, 145 mg/m² irinotecan, 400 mg/m² leucovorin bólusban, amit 2400 mg/m² 5-fluorouracil 46 órás folyamatos infúzióban történő adagolása követett. A kezelést 2 hetente ismételtük a betegség progressziójáig, vagy tolerálhatatlan toxicitás megjelenéséig.

A kemoterápia indukálta lázas neutropenia megelőzésére granulocita-kolónia stimuláló faktort (filgrastim 48MU/0,5 ml subcutan injekciója 5 napig a FOLFIRINOX alkalmazását követő 5. naptól) alkalmaztunk.

A terápiás választ a kezelés megkezdésétől kezdve 2 havonta értékeltük multidetektoros CT vizsgálat segítségével. A CT kontrollal egyidőben CA 19-9 meghatározást végeztünk. A FOLFIRINOX kezelés befejezését követően 3 havonta végeztünk ellenőrző vizsgálatot.

A kutatást a helyi etikai bizottság jóváhagyásával, a Helsinki Nyilatkozat elveinek megfelelően végeztük.

Statisztikai analízis

A kategorikus adatoknál gyakorisági eloszlást és interkvartilis terjedelmet határoztunk meg, míg a folytonos adatoknál mediánt és interkvartilis terjedelmet számoltunk. Chi-négyzet tesztet alkalmaztunk az alcsoportok közötti különbségek értékeléséhez. A túlélés számításához Kaplan-Meier analízist végeztünk. A $P < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A statisztikai analízist az SPSS software v. 20.0 (Chicago, IL) felhasználásával végeztük.

EREDMÉNYEK

1. Hasnyálmirigy daganatra vonatkozó multicentrikus adatgyűjtés és elemzés

A vizsgálatban 354 beteg adatait értékeltük (átlagos életkor: 65,2 év, férfi/nő arány: 53,4/46,6%). Számos tényezőt összefüggésbe hoznak a PR kialakulásával. A legerősebb bizonyíték a dohányzás és a betegség kialakulásának fokozott esélye között áll fenn. A magyar kohorszban a dohányzók aránya 28,5% volt, ami nagyságrendileg megegyezik a magyar lakosságban mért átlagos dohányzási aránnyal (2012-ben a magyarok 28,9%-a dohányzott). A jelentős mértékű alkoholfogyasztás növeli a PR esélyét. A vizsgálatban a betegek 12,4%-a naponta, 27,4%-uk rendszeresen fogyasztott alkoholt. A túlsúly szintén összefüggésben állhat a PR kialakulásával, a felmérésben a betegek 34,6%-a volt túlsúlyos, míg 7,7%-a elhízott.

Az irodalmi adatokkal egybevágóan a rekurrens és krónikus pankreatitisz aránya alacsony volt (2,3% és 3,7%). Hozzávetőlegesen a betegek harmadánál (33,7%) állt fenn diabetes mellitus, a cukorbeteg 47,9%-a inzulin-kezelést alkalmazott. Újonnan felfedezett cukorbetegséget mindössze 2,3%-ban rögzítettünk. Mindössze 13 (3,6%) beteg családi anamnézisében szerepelt PR.

A prezentációs tünetek az irodalmi adatokkal egybevágtak. A leggyakoribb eltérés a hasi fájdalom (63,8%) és a fogyás (63%) volt, míg sárgaság a betegek 52,5%-ában jelentkezett. A daganat elhelyezkedése nem befolyásolta a sárgaság arányát. A betegséget az esetek 6,5%-ában véletlenszerűen fedezték fel.

Az esetek többségében (80,5%) a tumor a hasnyálmirigy fejében helyezkedett el, a test (7,6%) és a fark (8,2%) daganatai ritkábbak voltak. A szövettani diagnózis 90,7%-ban ductalis adenocarcinoma volt, neuroendokrin carcinoma 5,3%-ban állt fenn. A szövettani diagnózist képevezérelt vékonytű

mintavétel (59,7%), ERCP során vett kefecitológia (11,6%), vagy sebészi mintavétel (28,7%) adta. A CA 19-9 értéke az adenocarcinomák 78%-ánál volt emelkedett diagnóziskor, a negatív esetek aránya 22% volt.

Primeren reszekábilis betegség az esetek 24,3%-ánál állt fenn. Helyileg előrehaladott daganatot 42,4%-ban, áttétes betegséget 33,2%-ban láttunk. A 79 reszekábilis beteg közül 60-nál történt reszekciós műtét, R0 reszekciót az esetek 83,3%-ában tudtak elérni. Palliatív sebészi beavatkozásra 84-esetben került sor, harmincöt betegnél enterális-, negyvenkilenc esetben biliáris bypass történt. Epeúti elzáródás miatt összesen 166 betegnél végeztek ERCP-t, az esetek többségében (59%) fémsztent beültetésére került sor. Duodenális sztent beültetését mindössze két esetben regisztráltuk.

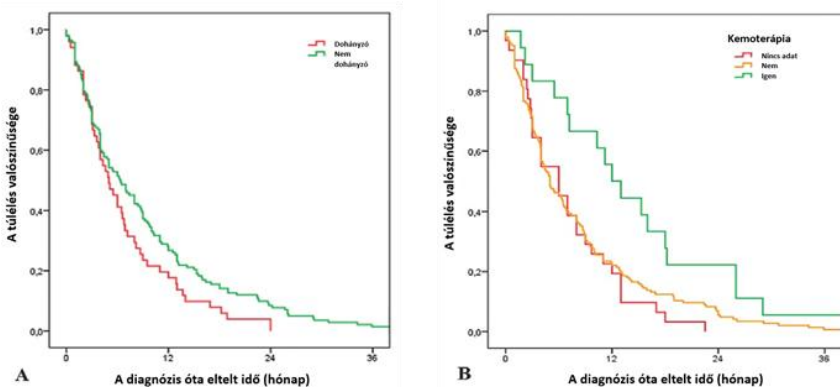
Az alkalmazott onkoterápiáról korlátozott mértékben állt rendelkezésre adat. Negyvenkét esetben rögzítették kemoterápia alkalmazását, amely minden esetben gemcitabin-tartalmú kezelést jelentett. FOLFIRINOX protokoll, vagy nab-paclitaxel alkalmazását egy esetben sem jelezték, ami egybevág azzal, hogy a fenti protokollokat jelenleg nem használják rutinszerűen Magyarországon. Ugyanez a megállapítás igaz a hasnyálmirigy adenocarcinoma kezelése során alkalmazott sugárterápiával kapcsolatban is.

A betegek 40,8%-a használt rendszeresen fájdalomcsillapítót, az esetek több, mint felében (58,9%) major analgetikum alkalmazására volt szükség. Mindössze a betegek 16,7%-ánál került sor pankréasz enzimpótló készítmény alkalmazására.

A túlélési idő a teljes populációban mérve 8,7 hónap volt. Szövettanilag igazolt pancreas adenocarcinoma (n=133) esetén a teljes túlélés $9,97 \pm 1,77$ hónap, míg a neuroendokrin carcinomában szenvedők túlélése ennél kedvezőbb; $14,00 \pm 5,21$ hónap volt.

Ductalis adenocarcinomában a túlélési idő szignifikánsan különbözött a dohányzók (pLogRank=0,049) és a gemcitabin kemoterápiában részesült betegek (p=0,013) körében a nem dohányzókkal és a kezelésben nem részesült betegekkel összevetve a Kaplan-Meier elemzés alapján (**1. ábra**). A sebészi reszekció és a túlélés összefüggésének vizsgálatára a reszekált esetekre vonatkozó túl kevés rendelkezésre álló adat miatt nem volt mód. Nem találtunk összefüggést a túlélés és

az alábbi tényezők között: nem, tumor stádium, lokalizáció, alkoholfogyasztás, diabetes mellitus, nyirokcsomó státusz, BMI.

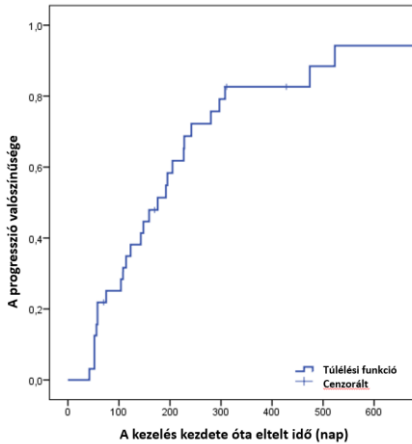


1. Ábra A teljes túlélés a dohányzási státusz (A) és a kemoterápia alkalmazása (B) függvényében ductalis adenocarcinoma esetén

2. A FOLFIRINOX kezelés értékének felmérése LAPC esetén

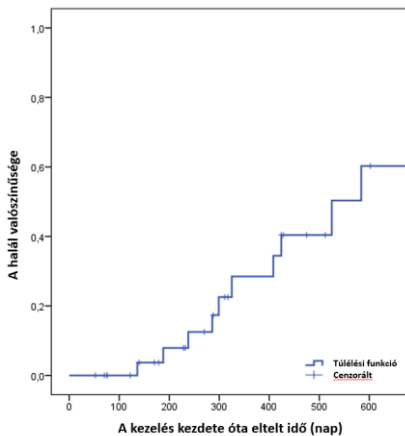
Harminckettő helyileg előrehaladott stádiumú hasnyálmirigy daganatban szenvedő beteg FOLFIRINOX kezelésének eredményeit értékeltük (átlagos életkor: 62 év, férfi/nő arány: 53,1/46,9%). Egy beteg kivételével első vonalban alkalmaztuk a kezelést, átlagosan 6,9 ciklus alkalmazására került sor.

A kezelésre adott legjobb válasz az esetek 56,2%-ában stabil betegség volt, részleges remissziót 6 esetben (18,8%) láttunk. A medián progressziómentes túlélési idő 148 nap (IQR: 58-228) volt a progressziót mutató betegek esetén. A kezelés megkezdésétől számított 75, 160 és 500 nappal a betegek 25-, 50- és 88,4%-ánál lépett fel progresszió (**2. ábra**)



2. Ábra A betegség progressziójának valószínűsége a kezelés kezdetétől eltelt idő függvényében

A medián túlélési idő 312 nap (IQR: 225-450) volt. A kezelés megkezdését követően 180, 365 és 540 nappal a betegek 92,1-, 71,5- és 49,5%-a volt életben (**3. ábra**).



3. Ábra A halál valószínűsége a kezelés kezdetétől eltelt idő függvényében

A FOLFIRINOX kezelést követően mindössze 2 betegnél (6,3%) volt lehetőség kuratív célú műtét elvégzésére. A szövettani vizsgálat mindkét esetben R0 reszekciót igazolt.

A CA 19-9 értéke az esetek 75%-ában volt emelkedett a betegség diagnózisakor. A marker értékének változása jól korrelált a kezelésre adott válasszal: a részleges remissziót mutató betegek kétharmadában a CA 19-9 értéke csökkent, ugyanakkor progresszió esetén nem javult a tumormarker eredménye.

A kezelés kapcsán látott leggyakoribb mellékhatások a hányinger és a (62,5%) fáradékonyság (71,9%) voltak (A 3-as és 4-es súlyossági fokú esetek aránya 18,8% és 12,5% volt). A betegek 34,4%-ánál lépett fel alopecia. A hematológiai mellékhatások közül neutropeniát 43,8%-ban láttunk, a súlyos esetek aránya 28,1% volt. A G-CSF profilaxis eredményeként csupán egy esetben alakult ki lázas neutropenia. Egy betegnél életet veszélyeztető, több szervi elégtelenséggel szövődött *Clostridium difficile* fertőzés lépett fel.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. Hasnyálmirigy daganatra vonatkozó multicentrikus adatgyűjtés és elemzés

A HPSG által elvégzett vizsgálat a hasnyálmirigy daganat magyarországi helyzetére vonatkozó első nagy összehasonlító adatelemzés. Az eddig nyert eredmények a nyugati világból ismert adatokkal összhangban vannak.

A kockázati tényezőkre vonatkozó adatok az irodalmi adatokkal egybevágtak. A dohányzók aránya PR esetén nagyságrendileg megegyezett a lakosság körében mért átlagos értékkel, a rekurrens és krónikus pankreatitisz aránya alacsony volt. Hozzávetőlegesen a betegek harmadánál állt fenn diabetes mellitus.

A szövettani vizsgálat a betegek többségénél ductalis adenocarcinomát igazolt, az egyéb szövettani altípusok ritkák voltak. A reszekbilitás aránya a nyugati országok populáció-alapú elemzéseinek adataival megegyezett. Az adatok arra utalnak, hogy a palliatív és szupportív kezelési lehetőségek egyre inkább a rutin gyakorlat részévé válnak. Az irodalmi adatoktól eltérően a helyileg előrehaladott betegség aránya nagyobb volt szemben a metasztatikus betegséggel, de ez nem

befolyásolta a túlélést. A dohányzás és a gemcitabin-alapú kemoterápia a túlélés független prediktorainak bizonyultak ebben a vizsgálatban.

2. A FOLFIRINOX kezelés értékének felmérése LAPC esetén

A vizsgálat kedvező eredményeket igazolt a FOLFIRINOX kezelésre adott terápiás válasz és a túlélési adatok terén. Mindezek alapján a FOLFIRINOX protokoll hatékony terápiás választás lehet helyileg előrehaladott hasnyálmirigy rák első vonalú palliatív kezelésében. Az eredmények ugyanakkor nem támasztják alá a kezelés hatásosságát a kezdetben nem reszekábilis betegség műthetővé alakításában. A betegek szigorúbb szelekciója, a protokoll további módosítása, vagy sugárkezeléssel történő kiegészítése javíthatja a sikeres reszekciók arányát, illetve a túlélést. A dóziscsökkentés ellenére a fellépő toxicitás aránya jelentős volt, ami a FOLFIRINOX kezelés hosszú távú alkalmazását korlátozhatja. Megerősítést nyert, hogy a CA 19-9 értéke összefügg a kezelésre adott válasszal.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN MEGJELENT EREDETI KÖZLEMÉNYEK

1. **Lakatos G**, Balázs A, Kui B , Gódi S , Szűcs Á , Szentesi A , Szentkereszty Z , Szmola R , Kelemen D , Papp R , Vincze Á , Czimmer J , Pár G , Bajor J , Szabó I , Izbéki F , Halász A , Leindler L , Farkas G Jr , Takács T , Czakó L , Szepes Z , Hegyi P , Kahán Z. Pancreatic cancer: Multicenter prospective data collection and analysis by the hungarian pancreatic study group ***JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES*** 25:(2) pp. 219-225. (2016)
IF: 1,891*
2. **Lakatos G**, Petrányi A, Szűcs A, Nehéz L, Harsanyi L, Hegyi P, Bodoky G. Efficacy and safety of Folfirinox in locally advanced pancreatic cancer. A single center experience. ***PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*** 2017 Jan 6.
doi: 10.1007/s12253-016-0176-0. [Epub ahead of print] [IF: 1,94*]

A DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK

1. **Lakatos G.**, Herszenyi L , Pregun I , Tulassay ZS. Az intravénás protonpumpagátlók klinikai alkalmazása **MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM** 60:(1) pp. 23-30. (2007)

2. **Lakatos G.**, Herszenyi L , Tulassay Z. A COX-2-gátlók biztonságossága [The safety of COX-2 inhibitors.] **ORVOSI HETILAP** 149:(33) pp. 1539-1547. (2008)

3. **Lakatos G.**, Tulassay Zs. Érképződést gátló kezelés emésztőszervi daganatokban [Antiangiogenic therapy for gastrointestinal tumors] **ORVOSI HETILAP** 149:(49) pp. 2317-2324. (2008)

4. **Lakatos G.**, Tulassay Zs. Újabb szempontok a Clostridium difficile-fertőzés megítéléséhez **MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM** 61: pp. 285-292. (2008)

5. **Lakatos G.**, Tulassay Zs. Hasmenés időskorban **MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM** 61:(1) pp. 20-29. (2008)

6. **Hritz I** , Györffy H , Molnár B , **Lakatos G.**, Sipos F , Pregun I , Juhász M , Prónai L , Schaff Z , Tulassay Z , Herszenyi L. Increased p53 Expression in the Malignant Transformation of Barrett's Esophagus is Accompanied by an Upward Shift of the Proliferative Compartment **PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH** 15:(2) pp. 183-192. (2009)

7. **Miheller P** , Muzes G , Hritz I , **Lakatos G** , Pregun I , Lakatos PL , Herszenyi L, Tulassay Z. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients **INFLAMMATORY BOWEL DISEASES** 15:(11) pp. 1656-1662. (2009)

8. **Herszenyi L** , **Lakatos G** , Tulassay Z. Minőségi kolonoszkopia: feltételek és elvárások [Quality colonoscopy: assumptions and expectations] **ORVOSI HETILAP** 151:(33) pp. 1331-1339. (2010)

9. Lőrinczy K , Miheller P , **Lakatos G**, Müllner K , Múzes Gy , Tulassay Zs.
Csökkent csontsűrűség mikroszkópos colitisben **MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM** 63:(4) pp. 289-294. (2010)
10. Lorinczy K , **Lakatos G**, Müllner K , Hritz I , Lakatos PL , Tulassay Z ,
Miheller P Low bone mass in microscopic colitis. **BMC GASTROENTEROLOGY** 11: Paper 58. (2011)
11. Herszenyi L , **Lakatos G** , Hritz I , Varga MZ , Cierny G , Tulassay Z. The role
of inflammation and proteinases in tumor progression **DIGESTIVE DISEASES** 30:(3) pp. 249-254. (2012)
12. **Lakatos G** , Sipos F , Miheller P , Hritz I , Varga MZ , Juhasz M , Molnar B ,
Tulassay Z , Herszenyi L. The Behavior of Matrix Metalloproteinase-9 in
Lymphocytic Colitis, Collagenous Colitis and Ulcerative Colitis. **PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH** 18:(1) pp. 85-91. (2012)
13. **Lakatos G** , Hritz I , Varga MZ , Juhasz M , Miheller P , Cierny G , Tulassay Z
 , Herszenyi L. The impact of matrix metalloproteinases and their tissue
inhibitors in inflammatory bowel diseases. **DIGESTIVE DISEASES** 30:(3) pp.
289-295. (2012)
15. Hritz I , Herszenyi L , Lakatos G , Prónai L , Tulassay ZS. A nyelőcső
rosszindulatú daganatai: kóreredet, diagnózis és kezelés: Áttekintő tanulmány
ORVOSKÉPZÉS 81:(1) pp. 11-20. (2006)
16. **Lakatos G** , Herszenyi L , Miheller P , Tulassay ZS. A gyulladásos
bélbetegségek patogenezise. **MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM** 60:(1) pp.
31-40. (2007)
17. **Lakatos G** , Tulassay ZS. Probiotikumok emésztőszervi betegségekben
ORVOSI HETILAP 150:(19) pp. 883-894. (2009)
18. **Lakatos G** , Tulassay Z. A hasnyálmirigyrák epidemiológiája **ORVOSI HETILAP** 151:(44) pp. 1816-1822. (2010)

19. **Lakatos G**, Tulassay Zs. A heveny hasnyálmirigy-gyulladás korszerű kezelése *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM* 63:(1) pp. 7-18. (2010)
20. **Herszényi L**, Hritz I , **Lakatos G**, Varga MZ , Tulassay Z. The Behavior of matrix metalloproteinases and their inhibitors in colorectal cancer *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES* 13:(10) pp. 13240-13263. (2012)
21. **Lakatos G**, Tulassay Zs. Nyelőcső-necrosis súlyos tüdőbetegségben - két eset ismertetése *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM* 63:(4) pp. 295-298. (2010)
22. **Koeberle D** , Dufour J-F , Demeter G , Li Q , Ribí K , Samaras P , Saletti P , Roth AD , Horber D , Buehlmann M , Wagner AD , Montemurro M , **Lakatos G** , Feilchenfeldt J , Peck-Radosavljevic M , Rauch D , Tschanz B , Bodoky G Sorafenib with or without everolimus in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): A randomized multicenter, multinational phase II trial (SAKK 77/08 and SASL 29) *ANNALS OF ONCOLOGY* 27:(5) pp. 856-861. (2016)

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek és mentoromnak, **dr. Hegyi Péter** professzor úrnak aki mindvégig támogatott és motivált kutatással kapcsolatos törekvéseimben. A folyamatos szakmai útmutatás mellett ő volt az, aki a munka elvégzéséhez szükséges anyagi és személyi feltételeket biztosította.

Hálás vagyok másik témavezetőmnek, **dr. Vincze Áronnak** a disszertáció megírása során nyújtott hasznos és előremutató tanácsaiért.

Köszönettel tartozom **dr. Bodoky György** professzor úrnak megértő türelméért, szakmai irányításáért és azért, hogy lehetővé tette számomra, hogy a klinikai munka mellett a kutatásra összpontosítsak.

Köszönöm a **Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport** és a **Pankreász Regiszter** valamennyi tagjának a segítségét, az ő közreműködésük nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre.

Hálával tartozom családomnak a munkám és az életem során nyújtott elmondhatatlanul sok segítségért. Külön köszönöm édesapámnak **dr. Lakatos Lászlónak**, hogy bölcs tanácsaival irányt mutatott a disszertáció megírása során, illetve testvéremnek, **dr. Lakatos Péternek** a statisztikai elemzések során nyújtott pótolhatatlan segítséget.

Végül szeretném megköszönni feleségemnek, **Imre Katának** és két gyermekünknek, **Marcinak** és **Bercinek** szeretetüket, végtelen türelmüket és a rengeteg áldozatot, amellyel támogattak az idáig vezető úton.

PÁLYÁZATI TÁMOGATÁS

A kutatást és a munkát az MTA-SZTE Lendület Gasztroenterológiai Multidiszciplináris Kutatócsoport (LP2014-10/2014, Dr. Hegyi Péter), a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K116634, Dr. Hegyi Péter) és a Gazdaságfejlesztési és Innovációs Operatív Program (GINOP-2.3.2-15, Pécsi Tudományegyetem) támogatta.